

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

AI

(11)Publication number : 06-256300

(43)Date of publication of application : 13.09.1994

(51)Int.Cl.

C07C401/00

(21)Application number : 05-085070

(71)Applicant : CHUGAI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 05.03.1993

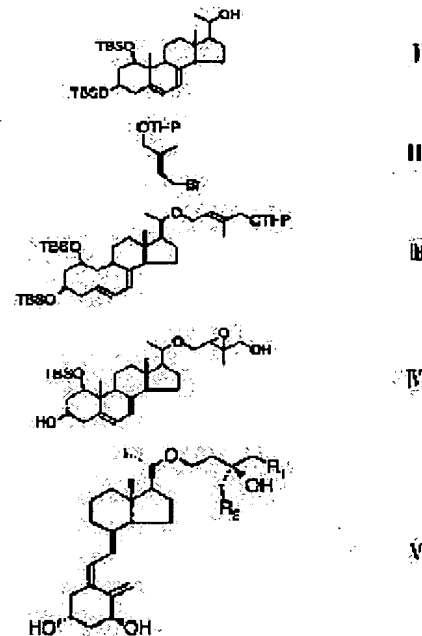
(72)Inventor : TAKANO SEIICHI
HATAYAMA HAN

(54) 22-OXAVITAMIN D DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound derivative consisting of 26-hydroxy-22-oxavitamin D derivative, having strong differentiating-inducing action, action for suppressing proliferation of tumor cell and useful as an antitumor agent, anti-rheumatics, a therapeutic agent for psoriasis, etc.

CONSTITUTION: 20-Hydroxypregna-5,7-diene derivative of formula I (TBS is tert-butylsilyl) is made to react with 4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-3-methyl-2-butene-1-bromide of formula II (THP is tetrahydropyranyl) to afford a compound of formula III, which is then made to react with pyridinium paratoluenesulfonate, etc. and protecting groups of the reactional product are deprotected except for only protecting group of the 1st hydroxyl group. Then, the deprotected derivative is subjected to Sharpless oxidation reaction to give an epoxy body of formula IV and this epoxy body is subjected to ring opening using diisobutylaluminum hydride and deprotected to provide the objective 22-oxavitamin D derivative expressed by formula V (either one of R₁ and R₂ is H and the other is OH) and having strong differentiating-inducing action and proliferation suppressing action.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 17.02.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-256300

(43) 公開日 平成6年(1994)9月13日

(51) Int.Cl.⁵

C 0 7 C 401/00

識別記号

庁内整理番号

7419-4H

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 1 書面 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平5-85070

(22) 出願日 平成5年(1993)3月5日

(71) 出願人 000003311

中外製薬株式会社

東京都北区浮間5丁目5番1号

(72) 発明者 高野 誠一

宮城県仙台市加茂1丁目16-4

(72) 発明者 畑山 範

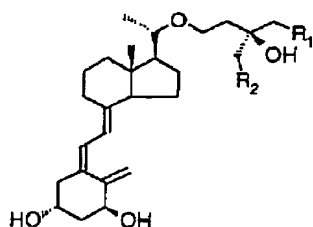
徳島県徳島市八万町柿谷133-9

(54) 【発明の名称】 22-オキサピタミンD誘導体

(57) 【要約】

【構成】 一般式

一般式



(式中 R_1 、 R_2 は水素原子または水酸基を示す。ただし、 R_1 が水酸基の時は R_2 は水素原子を、 R_2 が水酸基の時は R_1 は水素原子を示す。) で表される 26-ヒドロキシ-22-オキサピタミンD誘導体。

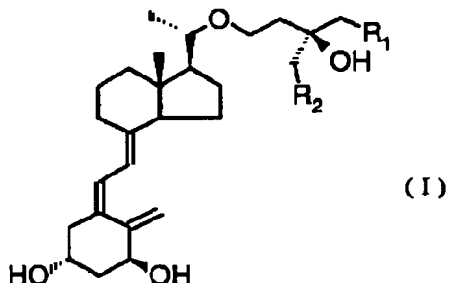
【効果】 この化合物は、強力な分化誘導作用、増殖抑制作用を有し、抗腫瘍剤や抗リウマチ剤、乾癬治療剤としての用途が期待される。

1

【特許請求の範囲】

一般式 (I)

【化1】



(式中、R₁、R₂ は、水素原子または水酸基を表す。ただし、R₁ が水素原子の時はR₂ は水酸基を表し、R₁ が水酸基の時はR₂ は水素原子を表す。) で示される22-オキサビタミンD誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な22-オキサビタミンD誘導体に関する。本発明の化合物は腫瘍細胞等の増殖抑制作用や分化誘導作用を有し、医薬、例えば抗腫瘍剤や乾癬治療剤として有用である。

【0002】

【従来の技術及び課題】近年ビタミンD類の生理活性が逐次明らかにされてきている。ビタミンD類、例えば、1 α 、25-ジヒドロキシビタミンD₃はカルシウム代謝調節作用、腫瘍細胞等の増殖抑制作用や分化誘導作用、免疫調節作用など多岐にわたって生理活性を示すことが知られている。

【0003】しかしながら1 α 、25-ジヒドロキシビタミンD₃は、長期かつ連続的な投与により高カルシウム血症を起こすという難点を有しており、例えば抗腫瘍剤、抗リウマチ剤としての使用には不適である。このため最近これらのビタミンD類の作用の分離を目的として

2

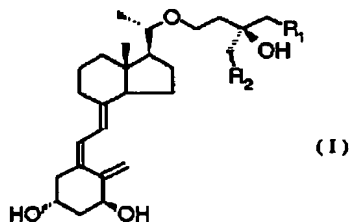
数多くのビタミンD誘導体が合成され、その生理活性が検討されている。

【0004】その中の一つとして、特開昭61-267550号に記載されている、1 α 、3 β -ジヒドロキシ-20(S)-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチルオキシ-9,10-セコプレグナ-5,7,10(19)-トリエンがある。本発明者はこの化合物と同様の22-オキサビタミンD類について種々検討した結果、26-ヒドロキシ-22-オキサビタミンD類の中に、腫瘍細胞等の分化誘導作用が強力な化合物があることを見いだした。本発明はこの知見に基づいて完成したものである。

【課題を解決するための手段】

【0005】本発明は下記一般式(I)で示される22-オキサビタミンD誘導体に関する。

【化2】

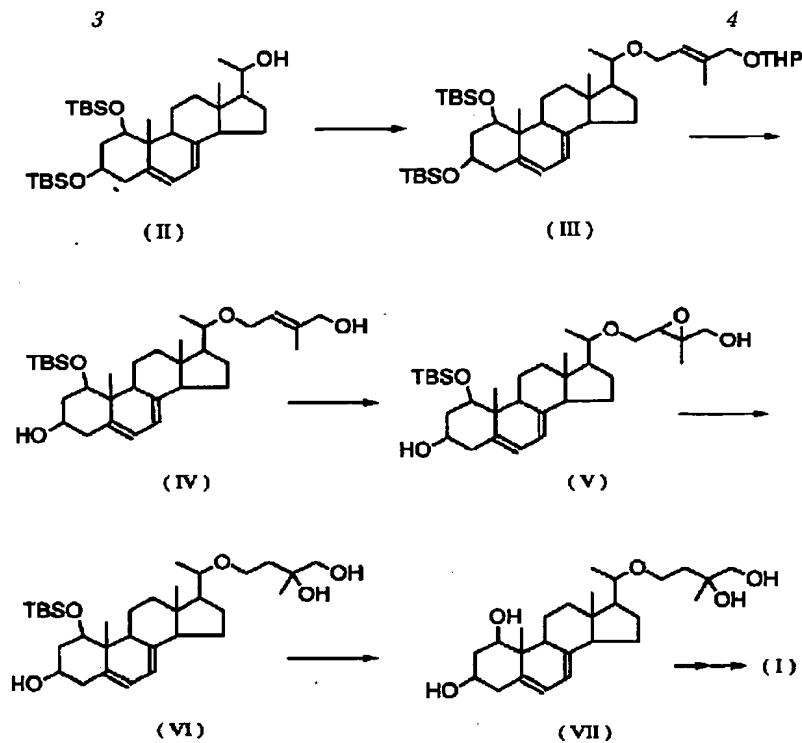


(式中、R₁、R₂ は、水素原子または水酸基を表す。ただし、R₁ が水素原子の時はR₂ は水酸基を表し、R₁ が水酸基の時はR₂ は水素原子を表す。)

【0006】本発明のこれらの化合物はいずれも新規化合物であり、例えば、特開昭61-267550号記載の1 α 、3 β -ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-プレグナ-5,7-ジエン-20(S)-オール(II)を出発物質として製造される。以下その製法の1例を示す。

【0007】

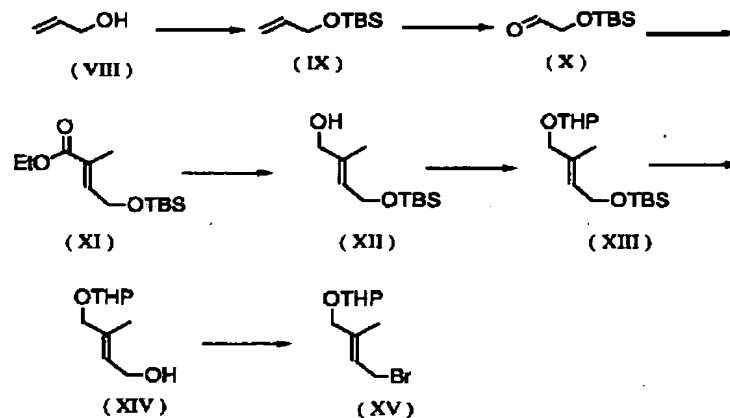
【化3】



式 (I I) の化合物に塩基の存在下、式 (X V) の化合物を反応させ、式 (I I I) の化合物を得る。式 (X *

* V) の化合物は例えば以下のようにして得られる。

【化4】



すなわち、アリールアルコールの水酸基を保護した後、2重結合をオゾン酸化して得られる式 (X) の化合物に反応を行い、式 (X I) の化合物を得る。次いで、式 (X I) の化合物をジイソブチルアルミニウムヒドリドで還元しアルコール体 (X I I) へと変換した後、水酸基を保護し (X I I I) の化合物を得る。さらに保護した水酸基を選択的に脱保護し、この水酸基を常法によりハロゲンに変換し、式 (X V) の化合物を得る。

【0008】式 (I I I) の化合物にピリジニウムパラトルエンスルホネートなどを作用させることにより、1位の水酸基の保護のみを残して脱保護し式 (I V) の化合物を得る。

【0009】式 (I V) の化合物をシャープレス酸化す

ることにより立体選択的にエポキシ体 (V) を得ることができる。得られたエポキシ化合物 (V) をジイソブチルアルミニウムヒドリドを用いて開環し、脱保護することにより、式 (V I I) の化合物を得る。式 (V I I) の化合物は常法に従い、紫外線照射の後、熱異性化反応を行うことにより、本発明の化合物 (I) を得ることができる。

【0010】

【実施例】次に本発明の実施例を示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

【0011】

【参考例1】

3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロパンの

合成

アリルアルコール (8.16 ml, 120 mmol), tert-ブチル (クロロ) ジメチルシラン (15.0 g, 100 mmol), トリエチルアミン (50.2 ml, 360 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (1.47 g, 12 mmol) をジクロロメタン (254 ml) の溶液とし、室温下で20時間攪拌する。反応液をジエチルエーテル (以下 Et₂O) で希釈し、水、氷冷した10%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (以下飽和重そう), 飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム (以下 MgSO₄) で乾燥、減圧下溶媒留去する。残渣を減圧蒸留 (bp 49~50°C, 16 mmHg) で精製すると透明な油状物質 (IX) (13.79 g, 80.2%) が得られる。

[0012] IR (neat) cm⁻¹: 1254, 1007, 918;

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 6.09~5.73 (1H, m), 5.38~5.01 (2H, m), 4.17 (2H, dt, J=1.71, 4.4 Hz), 0.91 (9H, s), 0.07 (6H, s);

M_{SM}/z: 172 (M⁺);
Exact mass calcd for C₉H₂₀O₂Si 172.1283. Found 172.1258.

[0013]

【参考例2】

4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メチル-2-ブテノニックアシッドエチルエステルの合成

エーテル体 (IX) (1g, 5.8140 mmol) と炭酸水素ナトリウム (1.15g, 13.69 mmol) をジクロロメタン (60 ml) に懸濁させ、-82°C に保つ。この反応液に45分間オゾンガスを通した後、窒素ガスを30分間導入する。そこにトリフェニルホスフィン (2.3g, 8.721 mmol) を加え、室温下1時間攪拌する。これらの操作により、反応液中にアルデヒド体 (X) が得られるが、この反応液は後処理、精製することなしに次の反応に用いた。

[0014] この反応溶液に (カルボエトキシエチリデン) トリフェニルホスホラン (4.88g, 12.79 mmol) を加え、室温下、一晚攪拌する。反応液の溶媒を減圧下留去後、ヘキサンで抽出し、グラスフィルターで濾過する。濾液の溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [SiO₂ 100g, Et₂O: n-ヘキサン=1:20 (v/v)] に付すと共役エステル体 (XI) (1.2703g, 84%) が透明な油状物質として得られる。

[0015] IR (neat) cm⁻¹: 1715, 1243;

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 6.76 (1H, brt, J=5.6 Hz), 4.33 (2H,

brd, J=5.6 Hz) 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 1.79 (3H, brs), 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.90 (9H, s), 0.08 (6H, s);

M_{SM}/z=258 (M⁺);

Exact mass calcd for C₁₃H₂₆O₃Si: 258.1651. Found 258.1661.

[0016]

【参考例3】

4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-3-メチル-2-ブテン-1-オール合成

[0017]

【参考例3】-74°C に保った共役エステル体 (XI) (1.22g, 4.729 mmol) のジクロロメタン溶液 (27 ml) にジイソブチルアミニウムヒドリド (以下 DIBALH とする) 1M トルエン溶液 (2.53 ml, 14.19 mmol) を加え、45分間攪拌する。この反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液 (0.72 ml) を加えて、徐々に室温まで昇温しながら1時間20分攪拌する。この溶液を CH₂Cl₂ と THF を抽出溶媒としてセライト濾過に付し、濾液を MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒留去してアルコール体 (XII) (1.12g) を得た。このものは精製することなく次の操作に用いた。

[0018] 粗アルコール体 (XII) (1.12g) の CH₂Cl₂ 溶液 (11 ml) にピリジニウムバトリエンシルホネート (以下 PPTS とする) (119 mg, 0.4729 mmol) とジヒドロピラン (1.75 ml, 18.92 mmol) を加え、3時間35分室温下で攪拌する。

[0019] この反応液の溶媒の2/3を室温で減圧下留去し、Et₂O で希釈後、水で洗浄する。MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒留去するとジエーテル体 (XIII) (1.59g) を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

[0020] 粗ジエーテル体 (XIII) (1.59g) の THF 溶液 (47 ml) にテトラブチルアンモニウムフルオライド (以下 TBAF とする) (1 mol/1 THF, 5.7 ml, 5.7 mmol) を加えて室温下で20分攪拌する。さらに TBAF (1.42 ml, 1.42 mmol) を加え15分攪拌し、さらに TBAF (1.42 ml, 1.42 mmol) を加え15分攪拌する。この反応液を Et₂O で希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、MgSO₄ で乾燥して減圧下溶媒留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [SiO₂ 70g, Et₂O: n-ヘキサン=2:1 (v/v)] に付すとアルコール体 (XIV) (735 mg, 83.6%) が透明な油状物質として得られる。

[0021] IR (neat) cm⁻¹: 3402, 8

68, 812;
 $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) δ : 5.64 (1H, dt, $J=1.2, 6.8\text{Hz}$), 4.58 (1H, drt), 4.32~3.27 (6H, m), 2.12 (1H, brt), 1.96~1.20 (6H, m), 1.66 (3H, s);

MS m/z : 155 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$):
 Exact mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2$ 155.1072. Found 155.1087;

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$:
 C, 64.47; H, 9.75. Found: C, 64.16; H, 9.83.

[0022]

【参考例4】

4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) -3-メチル-2-ブテン-1-プロミドの合成

[0023] アルコール体 (XIV) (650mg, 3.495mmol) のジクロロメタン溶液 (40ml) にトリフェニルホスフィン (1.1g, 4.194mmol)、四臭化炭素 (1.74g) 5.242mmol、炭酸水素ナトリウム (881mg, 10.49mmol) を加え室温下4時間攪拌する。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、 MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [SiO_2 10g, Et_2O : n -ヘキサン=1:5 (v/v)] に付すとプロモ体 (XV) (514.6mg, 59.1%) が透明な油状物質として得られる。

[0024] IR (neat): 1121, 663;
 $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3): 5.83 (1H, brt, $J=7.9\text{Hz}$), 4.60 (1H, brt), 4.33~3.34 (6H, m), 1.74 (3H, s), 2.09~1.14 (6H, m);

MS m/z : 247 ($\text{M}^+ - \text{H}^+$);
 Exact mass calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Br}$ 247.0334. Found 247.0346.

[0025]

【参考例5】

1 α 、3 β -ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) -20 (S) - (3-メチル-4-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) -2 (E) -ブテニルオキシ-5、7-ジエンの合成

[0026] 1 α 、3 β -ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) -20 (S) -ヒドロキシプレグナ-5、7-ジエン (II) (300mg, 0.5357mmol) のTHF溶液 (10ml) に氷冷下水素化カリウム (64.3mg, 1.607mmol) を加え、室温で1時間30分攪拌する。プロモ体 (XV) (267m

g, 1.071mmol) のTHF溶液 (11ml) を加え、80℃に昇温して1時間20分攪拌する。この反応液を室温に戻し、水で反応を停止した後、 Et_2O で希釈し、飽和食塩水で洗浄、 MgSO_4 で乾燥して減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [SiO_2 50g, Et_2O : n -ヘキサン=1:10, 1:3 (v/v)] に付すと、エーテル体 (III) (196.7mg, 50.4%)、が透明な油状物質として得られる。

10 [0027] IR (neat) cm^{-1} : 2934, 1253, 1077, 1022, 835;

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3): 5.74~5.25 (3H, m), 4.75 (1H, bt), 4.27~3.21 (9H, m), 1.19 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.87 (21H, s), 0.60 (3H, s), 0.11 (6H, s), 2.81~0.11 (24H, m), 0.06 (6H, s)

MS m/z : 728 (M^+)

Exact mass calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{O}_5\text{Si}_2$ 728.5232. Found 728.5230.

[0028]

【参考例6】

1 α -t-ブチルジメチルシリルオキシ-3 β -ヒドロキシ-20 (S) - (4-ヒドロキシ-3-メチル-2 (E) -ブテニルオキシ) プレグナ-5、7-ジエンの合成

[0029] エーテル体 (III) (668.8mg, 0.9187mmol) のメタノール溶液 (8.4ml) にPPTS (78.5mg, 0.3124mmol) を加えて室温下26時間20分攪拌する。この反応液をジクロロメタンで希釈し、抽出し、飽和食塩水で洗浄、 MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [SiO_2 32g, Et_2O : n -ヘキサン=2:1 (v/v)] に付すと、ジオール体 (IV) (399.8mg, 82.4%) が透明な泡状物質として得られる。

[0030] IR (neat) cm^{-1} : 3366, 1255, 1147, 1086, 836;

40 $^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3): 5.74~5.25 (3H, m), 4.27~3.21 (7H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 0.87 (12H, s), 0.60 (3H, s), 0.11 (3H, s), 2.81~0.11 (20H, m), 0.06 (3H, s);

MS m/z : 530 (M^+);

Exact mass calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}$ 530.3792. Found 530.3820; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}$ C, 72.40; H, 10.26. Fo

9

und: C, 72.50; H, 10.21;
 $[\alpha]_D^{20} - 7.67$ ($c=1.622$, CHCl_3).

【0031】

【参考例7】

1 α -t-ブチルジメチルシリルオキシ-3 β -ヒドロキシ-20(S)-[2(S), 3(R)-エポキシ-4-ヒドロキシ-3-メチルブチルオキシ] プレグナ-5, 7-ジエンの合成

【0032】-25℃において、(+)-L-酒石酸ジイソプロピル (123.4mg, 0.5268mmol)、4Åモレキュラーシーブス (55mg) のジクロロメタン懸濁液 (6.9ml) にチタニウム (IV) テトライソプロポキシド (0.14ml, 0.4703mmol) を加え、10分間攪拌する。この反応液にアリルアルコール体 (IV) (170mg, 0.3220mmol) のジクロロメタン溶液 (6.9ml) と、t-ブチルハイドロパーオキシド (1.04mol/1, 0.69ml, 0.7176mmol) を同温にて反応液に加え、2時間10分攪拌する。この反応液に10% 酒石酸 (0.82ml) を同温で加え30分間攪拌し、室温まで昇温する。反応液をジクロロメタンで希釈し、セライト濾過する。濾液を飽和重曹水で洗浄、 MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶媒留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [SiO_2 8g, Et_2O :n-ヘキサン=5:1 (v/v)] に付すとエポキシド体 (Va) (150.5mg, 85.9%) が透明な油状物質として得られる。

【0033】 $[\alpha]_D^{20} - 16.72$ ($c=1.918$, CHCl_3);

IR (neat) cm^{-1} : 3400, 1254, 1147, 1086, 1064, 867, 833, 812, 770;

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 5.63 (1H, brd, $J=6.8\text{Hz}$), 5.33 (1H, brd, $J=6.8\text{Hz}$), 4.06 (1H, brs), 3.77~3.22 (8H, m), 2.80 (1H, brs), 2.50 (1H, brd, $J=13.6\text{Hz}$), 2.31 (1H, brt, $J=13.6\text{Hz}$), 2.09~1.87 (4H, m), 1.79~0.96 (9H, m), 1.60 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.19 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 0.88 (9H, s), 0.63 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.07 (3H, s);

MS m/z : 546 (M^+);

Exact mass calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}$ 546.3741. Found 546.3720.

【0034】

【参考例8】

10

1 α -t-ブチルジメチルシリルオキシ-3 β -ヒドロキシ-20(S)-[2(R), 3(S)-エポキシ-4-ヒドロキシ-3-メチルブチルオキシ] プレグナ-5, 7-ジエンの合成

【0035】-25℃において、(-)-D-酒石酸ジイソプロピル (123.4mg, 0.5268mmol)、4Åモレキュラーシーブス (55mg) のジクロロメタン懸濁液 (6.9ml) にチタニウム (IV) テトライソプロポキシド (0.14ml, 0.4703mmol) を加え、10分間攪拌する。この反応液にアリルアルコール体 (IV) (170mg, 0.3220mmol) のジクロロメタン溶液 (6.9ml) と、t-ブチルハイドロパーオキシド (1.04mol/1, 0.69ml, 0.7176mmol) を同温にて反応液に加え、2時間10分攪拌する。この反応液に10% 酒石酸 (0.82ml) を同温で加え30分間攪拌し、室温まで昇温する。反応液をジクロロメタンで希釈し、セライト濾過する。濾液を飽和重曹水で洗浄、 MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶媒留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [SiO_2 8g, Et_2O :n-ヘキサン=5:1 (v/v)] に付すとエポキシド体 (Vb) (156.2mg, 89.2%) が透明な油状物質として得られる。

【0036】 $[\alpha]_D^{20} - 1.76$ ($c=1.452$, CHCl_3);

IR (neat) cm^{-1} : 3404, 1255, 1147, 1087, 1066, 868, 834, 812, 770;

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 5.61 (1H, brd, $J=6.8\text{Hz}$), 5.33 (1H, brd, $J=6.8\text{Hz}$), 4.07 (1H, brs), 3.81~3.19 (8H, m), 2.80 (1H, brs), 2.49 (1H, brd, $J=13.6\text{Hz}$), 2.29 (1H, brt, $J=13.6\text{Hz}$), 2.09~1.86 (4H, m), 1.77~0.63 (9H, m), 1.59 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.21 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 0.88 (9H, s), 0.61 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.07 (3H, s);

MS m/z : 546 (M^+);

Exact mass calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}$ 546.3741. Found 546.3734.

【0037】

【参考例9】

1 α 、3 β -ジヒドロキシ-20(S)-[3(R), 4-ジヒドロキシ-3-メチルブチルオキシ] プレグナ-5, 7-ジエンの合成

【0038】DIBAH (1.58ml, 1.58mmol) をエポキシド体 (Va) (145mg, 0.26

11

65mmol)のトルエン溶液(3.3ml)に0℃にて加え、2時間30分攪拌後、さらにDIBAH(1ml, 1mmol)を加え1時間20分攪拌する。この反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液(0.66ml)と適当量のTHFを加えて60℃に昇温して30分攪拌する。反応液をジクロロメタン、THFを抽出溶媒にセライト濾過し、濾液をMgSO₄で乾燥後、減圧下溶媒留去するとトリオール(VIa)(136.8mg)が得られる。このものは精製することなしに次の反応に用いた。

【0039】粗トリオール(VIa)(135mg, 0.2473mmol)のTHF溶液(10ml)にTBAF(1mol/1THF:0.74ml, 0.74mmol)を加え、還流させながら一晩攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、10%HCl水溶液、食塩で飽和させた飽和重そう水で洗浄後、MgSO₄で乾燥し、減圧下溶媒留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[SiO₂10g, MeOH:CHCl₃=1:20(v/v)]に付すと、テトラオール体(VIIa)(83.0mg, 77.3%)が無色結晶として得られた。

【0040】 $[\alpha]_D^{25} -14.65$ (c=1.288, CH₃OH);

IR(neat) cm⁻¹: 3372, 2934, 2874, 1647, 1054;

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 5.73(1H, dd, J=2.4, 5.5Hz), 5.40(1H, dd, J=2.4, 5.5Hz), 4.10~4.02(1H, m), 3.79~3.74(2H, m), 3.55(1H, dt, J=3.1, 9.3Hz), 3.46~3.37(2H, m), 3.29(1H, quint, J=7.0Hz), 2.76~2.68(1H, m), 2.64(1H, brs), 2.54(1H, ddd, J=1.8, 2.4, 7.0Hz), 2.34(1H, brt, J=7.0Hz), 2.14(1H, dq, J=2.4, 7.0Hz), 2.06~1.86(4H, m), 1.79~1.39(12H, m), 1.21(3H, d, J=6.1Hz), 1.20(3H, s), 1.01(3H, s), 0.62(3H, s);

MS m/z: 434 (M⁺);

Exact mass calcd for C₂₆H₄₂O₅ 434.3032. Found 434.3021.

【0041】

【参考例10】

1 α , 3 β -ジヒドロキシ-20(S)-[3(S), 4-ジヒドロキシ-3-メチルブチルオキシ] プレグナ-5, 7-ジエンの合成

【0042】DIBAH(2.32ml, 2.32mmol)をエポキシド体(Vb)(150mg, 0.2757mmol)のトルエン溶液(3.4ml)に0℃にて加え、2時間30分攪拌後、さらにDIBAH(0.5ml, 0.5mmol)を加え1時間20分攪拌する。この反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液(0.68ml)と適当量のTHFを加えて60℃に昇温して30分攪拌する。反応液をジクロロメタン、THFを抽出溶媒にセライト濾過し、濾液をMgSO₄で乾燥後、減圧下溶媒留去するとトリオール(VIb)(123.8mg)が得られる。このものは精製することなしに次の反応に用いた。

10

【0043】粗トリオール(VIb)(122mg, 0.2234mmol)のTHF溶液(9ml)にTBAF(1mol/1THF:0.67ml, 0.67mmol)を加え、還流させながら一晩攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、10%HCl水溶液、食塩で飽和させた飽和重そう水で洗浄後、MgSO₄で乾燥し、減圧下溶媒留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[SiO₂10g, MeOH:CHCl₃=1:20(v/v)]に付すと、テトラオール体(VIIb)(83.8mg, 86.4%)が無色結晶として得られた。

【0044】 $[\alpha]_D^{25} -14.73$ (c=1.116, CH₃OH);

IR(neat) cm⁻¹: 3380, 2936, 1649, 1052;

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 5.73(1H, dd, J=2.4, 5.5Hz), 5.40(1H, dd, J=2.4, 5.5Hz), 4.06(1H, sextet, J=6.1Hz), 3.88(1H, dt, J=3.1, 9.3Hz), 3.77(1H, brs), 3.46(1H, brd, J=1.0Hz), 3.43~3.34(2H, m), 3.34~3.26(1H, m), 2.96(1H, brs), 2.78~2.69(1H, m), 2.53(1H, ddd, J=1.8, 2.4, 15.9Hz), 2.34(1H, brt, J=7.0Hz), 2.14(1H, dq, J=2.4, 13.1Hz), 2.04~1.85(4H, m), 1.79~1.24(12H, m), 1.22(3H, d, J=6.1Hz), 1.18(3H, s), 0.94(3H, s), 0.61(3H, s);

40

MS m/z: 434 (M⁺);

Exact mass calcd for C₂₆H₄₂O₅ 434.3032. Found 434.3007.

【0045】

【実施例1】

1 α , 3 β -ジヒドロキシ-20(S)-[3(R), 4-ジヒドロキシ-3-メチルブチルオキシ]-9, 1

13

0-セコプレグナー-5, 7, 10 (19) -トリエンの合成

【0046】1 α , 3 β -ジヒドロキシ-20 (S) - [3 (R), 4-ジヒドロキシ-3-メチルブチルオキシ] プレグナー-5, 7-ジエン (VIIa) 22.7mgをエタノール20mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバブリングしながら400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、2分35秒間光照射後、2時間加熱還流。溶媒を減圧留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、エタノール: 酢酸エチル=1:25、2回展開) で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン: エタノール=20:3) で精製し無色油状の標記化合物 (4.1mg) を得た。

【0047】IR (neat) cm^{-1} : 3385 (broad), 2920, 2865, 1050, 730.

$^1\text{H-NMR}$ δ : 6.37 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.02 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 5.33 (1H, s), 5.00 (1H, s), 4.43 (1H, brs), 4.22 (1H, brs), 3.69~3.81 (1H, m), 3.44~3.61 (1H, m), 3.42 (2H, s), 3.21~3.34 (1H, m), 1.19 (3H, s), 1.19 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 0.54 (3H, s); MS (m/z): 434 (M^+), 85 (100%); UV (EtOH) λ_{max} nm: 264, λ_{min} nm: 227;

$[\alpha]_D^{25}$ 65.85 ($c=0.082$, EtOH).

【0048】

【実施例2】

14

1 α , 3 β -ジヒドロキシ-20 (S), [3 (S), 4-ジヒドロキシ-3-メチルブチルオキシ] -9, 10-セコプレグナー-5, 7, 10 (19) -トリエンの合成

【0049】1 α , 3 β -ジヒドロキシ-20 (S) - [3 (S), 4-ジヒドロキシ-3-メチルブチルオキシ] プレグナー-5, 7-ジエン (VIIb) 20.1mgをエタノール20mlに溶解し、氷冷下、アルゴンガスをバブリングしながら400W高圧水銀灯-バイコールフィルターを用い、2分35秒間光照射後、2時間加熱還流。溶媒を減圧留去して得られる残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、エタノール: 酢酸エチル=2:25、2回展開) で粗精製後、分取用薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン: エタノール=20:3) で精製し無色油状の標記化合物 (3.9mg) を得た。

【0050】IR (neat) cm^{-1} : 3375 (broad), 2920, 2865, 1050;

$^1\text{H-NMR}$ δ : 6.37 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 6.02 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 5.33 (1H, s), 4.99 (1H, s), 4.42 (1H, brs), 4.23 (1H, brs), 3.81~3.93 (1H, m), 3.57 (1H, s), 3.25~3.50 (3H, m), 1.20 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.18 (3H, s), 0.53 (3H, s)

MS (m/z): 434 (M^+), 85 (100%);

UV (EtOH) λ_{max} nm: 263, λ_{min} nm: 227;

$[\alpha]_D^{25}$ 49.35 ($c=0.077$, EtOH).